

BOLI INTERNE

HIPERTIROIDIA ȘI RISCUL DEZVOLTĂRII FIBRILAȚIEI ATRIALE

Aurel Grosu, dr. hab. în medicină, prof. univ.,
Cristina Gratiu, dr. în medicină
IMSP Institutul de Cardiologie

Introducere

Prevalența hipertiroidiei este de aproximativ 2% la femei și de 0,2% la bărbați [1]. Există câteva patologii ale glandei tiroide care duc frecvent la apariția hiperfuncției glandei tiroide. Dintre aceste afecțiuni face parte boala Graves-Basedow, sau așa numita gușa difuză toxică (GDT), gușa multinodulară toxică, adenomul solitar toxic și tiroiditele [2].

Cordul este principalul organ-țintă influențat de modificările serice ale HT, iar fibrilația atrială (FA) este cea mai frecventă complicație cardiovasculară din hipertiroidie [3, 4, 5]. Din punct de vedere clinic, ea reprezintă cea mai importantă anomalie electrocardiografică din tireotxicoză și poate fi simptomul de bază al acestei patologii. Rata FA din tireotxicoză depășește frecvența ei în populația generală. Complicațiile cardiovasculare severe ale hipertiroidiei se manifestă prin dezvoltarea insuficienței cardiace congestive și prin apariția evenimentelor tromboembolice. FA din tireotxicoză se complică cu accident vascular cerebral (AVC) ischemic în 10-15% cazuri [6, 7, 8]. Numeroase studii au demonstrat o mortalitate crescută de aproximativ 2 ori la pacienții cu FA și hipertiroidie, în special de cauză cardiacă și cerebrovasculară [8].

Epidemiologie și etiopatogenie

Prevalența FA la pacienții cu hipertiroidie variază între 2% și 20%, în funcție de vârstă, sex și patologia cardiovasculară asociată. În cadrul hiperfuncției tiroidiene, forma persistentă a disritmiei se întâlnește mai frecvent decât cea paroxistică. Rata FA din tireotxicoză depășește frecvența ei în populația generală. Auer J. și coautorii (2001) au studiat 23638 de persoane și au determinat că FA s-a dezvoltat la 13,8% din pacienții cu hipertiroidie manifestă în comparație cu 2,3% persoane cu funcție tiroidiană normală [9, 10]. Din 40628 pacienți cu hipertiroidie din Registrul Național Danez, selectați de către Lars Frost, FA apărută în primele 30 de zile de la diagnosticarea patologiei tiroidiene s-a înregistrat la 8,3% dintre ei. Frecvența factorilor de risc pentru FA, așa ca vârsta, sexul masculin, cardiopatia ischemică, insuficiența

cardiacă congestivă și patologia valvulară, la pacienții cu hipertiroidie nu s-a deosebit de cea din populația generală [11]. Un studiu recent a demonstrat că din 13000 de pacienți cu hipertiroidie, prevalența FA a fost <2%, posibil din cauza diagnosticării timpurii și inițierii la timp a tratamentului [7].

Printre persoanele cu FA primar depistată, hipertiroidie se determină în 5-15% cazuri. Într-un studiu mare, efectuat de Krahn AD., hipertiroidie manifestă s-a determinat la <1% de bolnavi cu FA primar depistată, iar într-un alt studiu, semne biochimice de hipertiroidie au avut 13% din pacienții cu FA [12].

Luând în considerație rezultatele expuse mai sus, nivelul seric al hormonului tireotrop trebuie să fie determinat la toți pacienții cu FA primar depistată, pentru a exclude hipertiroidie, deoarece FA poate fi uneori unicul simptom al acestei patologii [13].

Prevalența FA crește odată cu vârsta. O rată înaltă a FA se determină la vârstnicii cu hipertiroidie și la persoanele cu alți factori de risc pentru disritmie. La pacienții >70 de ani, prevalența ei se determină în jur de 15%. Apariția acestei disritmii cu o frecvență semnificativ mai mare la vârstnici reflectă, probabil, reducerea dependentă de vârstă a pragului pentru declanșarea FA, diagnosticarea mai tardivă a tireotoxicozei și prevalența crescută a modificărilor ischemice și degenerative [14, 15].

În studiul efectuat de Agner T., 25% din pacienții cu hipertiroidie mai în vârstă de 60 de ani au avut FA, în comparație cu 5% din cei mai tineri de 60 de ani [16]. Iwasaki T. și coautorii au raportat că 21% dintre pacienții cu GDT au avut FA, cu o diferență statistic semnificativă între cei ce au depășit 40 de ani și cei ce nu au atins încă această vârstă (31% versus 0%) [17]. Pacienții cu gușă toxică nodulară au o incidență mai mare a FA decât cei cu boala Grave (43% versus 10%), probabil datorită vârstei medii mai mari la care se dezvoltă această patologie [18]. Rata acestei disritmii este mai mare la sexul masculin. 50% din bărbații cu hipertiroidie cu vârsta mai mare de 60 de ani au FA.

Analiza dereglărilor de ritm la 219 pacienți cu hipertiroidie a demonstrat o dependență de vârstă în apariția FA și a disfuncției de nod sinusal [18]. Relația dintre dimensiunile atriului stâng și FA în hipertiroidie a fost studiată la 92 de pacienți cu patologia Grave [17]. La 19 (21%) dintre ei a fost apreciată FA, 31% dintre bolnavii mai în vârstă de 40 de ani au avut FA și nici unul din cei mai tineri de 40 de ani nu a avut această aritmie.

Mecanismele aritmogenezei

Hormonii tiroidieni exercită o influență puternică asupra generării impulsului electric (efectul cronotrop) și asupra conductibilității (efect dromotrop). T_3 crește viteza depolarizării sistolice și diastolice, micșorează durata potențialului de acțiune și perioada refractară în miocardul atrial și în nodul atrio-ventricular. Efectele HT asupra curentelor ionice din miocitele atriale contribuie la generarea fibrilației atriale. Hipertiroidia se asociază cu scurtarea duratei potențialului de acțiune, care formează un substrat pentru declanșarea FA. Un studiu consacrat efectelor HT asupra expresiei mRNA și a curentelor canalelor ionice majore din atri a demonstrat că T_3 majorează expresia Kv1.5 mRNA și descrește expresia mRNA a canalelor de calciu tip-L. Studiile in vivo au demonstrat că HT micșorează durata potențialului de acțiune din cardiomiocitele venei pulmonare, ceea ce facilitează generarea circuitelor reentrante. HT majorează activitatea spontană în cardiomiocitele venei pulmonare și astfel favorizează apariția postdepolarizării întârziate în cardiomiocitele contractile și noncontractile din venele pulmonare [19]. În așa fel, HT pot induce paroxismul de FA prin creșterea activității trigger sau a automatismului miocitelor din zona venelor pulmonare.

HT potențează efectul sistemului simpato-adrenergic asupra cordului. Nivelul catecolaminelor în hipertiroidie este normal sau micșorat. Facilitarea acțiunii catecolaminelor se realizează prin creșterea sensibilității tisulare și a transcripției receptorilor beta-adrenergici în urma asemănării sale structurale cu catecolaminele [20]. Hipertiroidia este asociată cu reducerea activității vagale și a variabilității frecvenței cardiace, care poate persista după restabilirea RS.

HT exercită efect direct asupra miocardului, asupra sistemului vascular și predispon spre aritmii, mai ales spre cele supraventriculare. Hipertiroidia duce la apariția activității aritmice prin alterarea caracterelor electrofiziologice ale miocitelor atriale, prin scurtarea duratei potențialului de acțiune, creșterea automatismului și a activității trigger a cardiomiocitelor din venele pulmonare. Efectele HT asupra sistemului nervos autonom la fel potențiază aritmogeneza. Subiectiv se determină palpitații de repaus și/sau de efort (ritmul circadian se păstrează), cardialgii, dispnee de efort. Uneori survin paroxisme favorizate de emoții, efort fizic sau infecții. Obiectiv se determină ritm neregulat, zgomote cardiace mai accentuate, suflu sistolic de ejecție. Diagnosticul se pune pe baza ECG. FA din hipertiroidie se caracterizează prin: ritm rapid; caracter paroxistic; rezistență la digitalice; este relativ bine tolerată de bolnav.

Complicațiile FA din hipertiroidie

Complicațiile cardiovasculare severe ale FA din

hipertiroidie se manifestă prin dezvoltarea insuficienței cardiace congestive și prin apariția evenimentelor tromboembolice.

Insuficiența cardiacă (IC) din hipertiroidie apare mai frecvent la vârstnici [21]. La această grupă de pacienți, tahicardia de repaus și micșorarea toleranței la efort fizic pot fi manifestările inițiale ale patologiei tiroidiene, iar alte simptome clasice de tireotoxicoză pot lipsi, posibil din cauza scăderii activității adrenergice. La tineri IC apare mai frecvent în cazul unei hipertiroidii severe și îndelungate.

Rezultatele mai multor studii demonstrează creșterea debitului cardiac și a contractilității ventriculare în tireotoxicoză [22]. Apariția IC pare a fi paradoxală și de aceea este numită „IC cu debit mare”, care nu este o IC veritabilă și reflectă doar o congestie vasculară în urma retenției majorate de lichid și sodiu. Această concepție este confirmată de prezența unui volum sangvin crescut, a presiunii venoase majorate, edemelor periferice care cedează bine la tratamentul diuretic, determinate la bolnavii cu hipertiroidie și funcție contractilă cardiacă normală.

În hipertiroidie debitul cardiac este majorat în repaus, însă nu crește la efort, așa cum se întâmplă în normă, ca urmare presiunea atrială scade, se poate dezvolta edemul pulmonar sau periferic. Luând în considerație modificările hemodinamice și cardiace din IC, în apariția ei se presupune a fi implicată miopatia tireotoxică. Performanța fizică afectată la pacienții cu boala Grave confirmă alterarea reversibilă a miocardului ventricular. Comparând bolnavii cu tireotoxicoză și IC cu cei fără simptome de afectare cardiacă, observăm două deosebiri hemodinamice majore: pacienții cu IC au un nivel mai înalt al RVS și demonstrează o creștere disproporțională a ei în timpul efortului fizic. Această situație este agravată de FA, în care se afectează umplerea atrială și cea ventriculară. Cauza cea mai frecventă a IC veritabile din tireotoxicoză, determinată de scăderea contractilității cardiace, afectarea umplerii diastolice, apariția zgomotului 3 și a congestiei pulmonare, este aritmia persistentă sau cronică, care alterează contractilitatea cardiacă, este dependentă de frecvență (rate-related heart failure) și împiedică reglarea normală a conținutului citozolic de calciu de către miocitele ventriculare. Dezvoltarea tahiaritmiilor supraventriculare cu frecvență cardiacă mare la fel explică compromiterea funcției miocitare [23]. Majoritatea pacienților cu hipertiroidie, debit cardiac mic și cu funcție de contracție a VS afectată la momentul diagnosticării sunt în FA.

Boala Grave și Hashimoto se asociază frecvent cu prolapsul de valvă mitrală, ceea ce la fel poate predis pune la dilatarea atriului stâng (AS) și în final la FA. Atât vârsta > 60 de ani, cât și nivelul seric scăzut al

TSH se asociază cu un risc crescut pentru FA, care în final duce la dezvoltarea IC [24, 25]. Un semn de bază al IC din hipertiroidie este hipertensiunea pulmonară, care se manifestă prin simptome de IC dreaptă: turgescența venelor jugulare și edeme periferice. În același timp, toleranța redusă la efort fizic și dispneea de efort pot apărea ca urmare a scăderii complianței pulmonare sau a afectării funcției respiratorii și a mușchilor scheletici [26].

Simptomele de decompensare sau de exacerbare a IC congestive mai des survin pe fundalul patologiilor cardiace preexistente. La persoanele ce suferă de cardiopatie ischemică, AP poate debuta concomitent cu apariția hipertiroidiei, deoarece în tireotxicoză crește cererea în oxigen a miocardului și crește utilizarea lui cu 34% la o unitate de masă, în special pe fundal de frecvență ventriculară înaltă. Tahicardia reduce durata diastolei de care depinde perfuzia coronarelor și astfel micșorează oferta în oxigen. Prezența cardiopatiei ischemice sau hipertensive la fel compromise posibilitatea miocardului de a răspunde la cererile metabolice exagerate din hipertiroidie. Tireotxicoza se poate manifesta prin simptome de angor pectoral în prezența arterelor coronare normale [27]. Influența mai multor factori, așa ca majorarea debitului cardiac și creșterea cererii în oxigen, micșorarea rezervei contractile, reducerea umplerii VS pe fundal de FA și frecvența ventriculară înaltă duc spre dezvoltarea IC la pacienții cu hipertiroidie severă și netratată. Faptul că funcția cardiacă revine la normal după tratamentul tireotxicozei și a FA, confirmă importanța controlului frecvenței ventriculare și consideră tahiaritmia drept factor etiologic al IC [28].

Astfel, diagnosticarea timpurie și tratamentul adecvat al manifestărilor cardiace și extracardiace din tireotxicoză, în special la persoanele mai în vârstă de 50 de ani sunt foarte importante, deoarece complicațiile cardiovasculare reprezintă cauza principală a mortalității din hipertiroidie. Beta-blocantele sunt medicamentele de elecție în FA din tireotxicoză. Pacienților cu IC congestivă acută li se recomandă utilizarea digitalicelor și diureticelor. Restabilirea eutiroidiei duce frecvent la restabilirea RS și dispariția semnelor de IC. Importanța terapiei adecvate a fost demonstrată prin cercetări în care complicațiile cardiovasculare ale tireotxicozei s-au dovedit a fi cauza primară a decesului [21].

Complicațiile tromboembolice. Studii care s-ar fi preocupat de examinarea riscului embolic în FA tireotoxică sunt puține și cu rezultate finale controversate. Totuși, majoritatea dintre ele confirmă că FA tireotoxică se asociază cu un risc înalt de tromboembolie, care depășește rata emboliilor asociate cu FA nonvalvulară nontireotoxică. Unele surse prezintă o frecvență de

10-15% a evenimentelor tromboembolice apărute pe fondal de FA și tireotxicoză [6], majoritatea proiectându-se la nivel de sistem nervos central. Într-un studiu care a inclus 262 pacienți cu tireotxicoză și FA au fost notate 26 (10%) cazuri de embolii arteriale, trei dintre care s-au dezvoltat la pacienți mai tineri de 55 de ani, iar 13 la cei mai în vârstă de 65 de ani. Un alt studiu a raportat 12 embolii arteriale la 30 din pacienții cu hipertiroidie și FA, comparativ cu nici un caz de tromboembolie printre 121 persoane cu RS [7]. Riscul embolizării în aceste studii s-a dovedit a fi mai mare la subiecți în vârstă, la sexul masculin și la cei cu HTA asociată. Strokul se dezvoltă mai frecvent în primul an de diagnosticare a hipertiroidiei, atunci când disfuncția glandei tiroide este mai evidentă și insuficient inhibată de tratamentul tireostatic. Necesitatea administrării tratamentului antitrombotic pacienților cu FA și hipertiroidie nu este pe deplin studiată și în prezent se consideră că decizia aplicării acestei terapii trebuie să fie luată individual pentru fiecare pacient, în baza aprecierii factorilor de risc asociați pentru evenimente embolice citate de ghidurile internaționale [29].

Ghidul pentru managementul pacienților cu FA din 2010 elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie recomandă ca tratamentul antitrombotic să fie selectat în baza prezenței factorilor de risc validați ai strokului (vârsta de 65-74 de ani sau ≥ 75 de ani, hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, fracția de ejeție a VS $\leq 40\%$, DZ, sex feminin, infarct miocardic în anamneză, patologia arterelor periferice, placa aortică, AVC, accident ischemic tranzitor sau embolie în antecedente, stenoza mitrală, proteze valvulare cardiace) indiferent de prezența sau lipsa tireotxicozei [30]. Câteva scheme clinice au fost propuse pentru stratificarea riscului AVC-ului ischemic la pacienții cu FA, bazate pe analiza cohortelor de participanți monitorizați prospectiv în trialuri clinice, în care terapia antitrombotică a fost controlată. Scorul CHA₂DS₂VAS_c integrează elemente de la câteva astfel de scheme și se bazează pe un sistem de puncte care clasifică pacienții în grupuri de risc scăzut, intermediar sau înalt.

Pacienții cu hipertiroidie sunt în special sensibili la efectul anticoagulant al warfarinei, deoarece hipertiroidia se asociază cu clearanțul crescut al factorilor coagulării dependenți de vitamina K, de aceea este necesar de a indica o doză mai mică decât cea utilizată de obicei, iar INR trebuie strict monitorizat [31]. Mortalitatea crescută de aproximativ 2 ori la pacienții cu FA și hipertiroidie, în special de cauză cardiovasculară și cerebrovasculară, impune stratificarea acestor pacienți în funcție de riscul dezvoltării evenimentelor tromboembolice și selectarea adecvată și promptă a tratamentului antitrombotic.

Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară în hipertiroidie

Hipertiroidia se asociază cu un statut proinflamator crescut [32], FA, hipertrofie de perete vascular și de VS [33] – cauze care presupun și o rată mai înaltă a deceselor în această categorie de pacienți. Efectele hipertiroidiei asupra mortalității de toate cauzele, inclusiv și de cauză cardiovasculară, este un subiect de discuții controversate. Au fost efectuate mai multe studii populaționale, care au cercetat influența patologiilor tiroidiene și a tratamentului lor asupra morbidității și mortalității [34]. Majoritatea dintre ele au demonstrat o mortalitate crescută printre pacienții cu hipertiroidie, în comparație cu cei la care funcția glandei tiroide este în normă [35], altele însă nu au confirmat aceste rezultate [36]. O singură cercetare a determinat chiar o rată mai mică a mortalității la cei cu hipertiroidie, în comparație cu persoanele în vârstă cu normotiroidie [37].

Osman F. și coautorii [11] au analizat mortalitatea la 393 de pacienți cu tireotoxicoză și 393 persoane în eutiroidie, două loturi ajustate după vârstă și sex. Pe parcursul a 66,6 luni de supraveghere, 26 dintre pacienții cu hipertiroidie au decedat, 7 dintre care de cauză cardiovasculară, versus 12 persoane cu eutiroidie, dintre care de patologii cardiovasculare au decedat 4. Din nefericire, în estimarea riscului nu s-a atins nivelul semnificației statistice.

Într-o cohortă de 7209 persoane cu hipertiroidie tratați cu iod radioactiv, cauza de bază a mortalității a fost comparată cu cea ajustată după vârstă din Anglia și Wales [38]. Pentru a determina riscul relativ, a fost utilizată rata standardizată a mortalității. Pe parcursul perioadei de supraveghere, din 105 persoane cu risc 3,9 au decedat ($P < 0,00001$). Acest exces de mortalitate a fost în mare măsură cauzat de patologiile cardiovasculare și cerebrovasculare. Pacienții cu boli valvulare reumatice și hipertensiune arterială au avut cea mai mare rată de mortalitate, fiind urmate de decesele cauzate de disritmii. Excesul mortalității a fost mai evident în primul an de tratament cu iod radioactiv, în continuare fiind în descreștere. Rata înaltă de decese în urma HTA și a altor patologii cardiovasculare s-a întâlnit mai frecvent la persoanele ce au trecut de 50 de ani, ceea ce reflectă raportul direct dintre mortalitatea de cauză cardiovasculară, vârstă și exacerbarea acestor patologii în tireotoxicoză.

O prevalență înaltă a mortalității din cauza patologiilor cardiovasculare a fost găsită și la studierea a 1762 de femei cu hiperfuncție de glandă tiroidă, supuse tratamentului cu iod radioactiv pe parcursul a 14 ani. Într-o altă cercetare, la 10552 persoane cu hipertiroidie, supravegheate timp de 15, ani s-a înregistrat un exces de mortalitate vasculară după tratamentul cu iod radioactiv [39].

Creșterea mortalității cardiace și cerebrovasculare a fost descrisă recent într-o lucrare bazată pe un studiu populațional, efectuat printre persoanele cu TSH jos, pe parcursul a 10 ani [8]. Această cohortă a cuprins 1191 de persoane mai mari de 60 de ani, care nu primeau tratament de substituție cu L-Tiroxină (L-T4) și nici terapie tireostatică. Concentrația serică a TSH a fost măsurată la debutul studiului. Mortalitatea de toate cauzele a fost semnificativ mai crescută peste 2, 3, 4 și 5 ani după inițierea măsurărilor la cei cu concentrația TSH joasă ($< 0,5$ mUI/l), în comparație cu mortalitatea în populația de control din Anglia și Wales. Valoarea ratei standardizate a mortalității a fost 2,1; 2,2; 1,9; 2,0 în al doilea, al treilea, al 4-lea și, respectiv, al 5-lea an. Mortalitatea majorată de toate cauzele a inclus o rată semnificativ mai înaltă de decese din cauze circulatorii. Rezultatele obținute confirmă o mortalitate majorată de cauză vasculară în perioada dintre al 2-lea și al 5-lea an de supraveghere. Totuși, concluziile formulate în aceste studii sunt influențate de noțiunea utilizată de hipertiroidie, care în acest studiu a inclus doar nivelul scăzut de TSH.

Strategii terapeutice aplicate în FA din hipertiroidie

Strategia de bază în tratamentul pacienților cu FA și hipertiroidie este restabilirea stării de eutiroidie. Aceasta se poate obține prin indicarea antitiroidienele de sinteză din grupa derivaților imidazolului, așa ca carbimazolul și metimazolul, care blochează sinteza hormonilor tiroidieni prin inhibarea organificării iodului și cuplării cu iodtirozinele, sau prin administrarea derivaților de tiouree, așa ca propiltiouracilul (100-150 mg de 4 ori în zi), care mai posedă și proprietatea de a inhiba activitatea 5'-deiodinazei periferice [40]. Este necesar de a cunoaște și de a atenționa pacienții despre capacitatea preparatelor antitiroidiene de a suprima substanța medulară osoasă, ceea ce se poate manifesta prin apariția febrei, durerilor în gât, ulcerărilor bucale [41].

Majoritatea pacienților cu boala Grave sau gușă toxică multinodulară, pot avea recidive frecvente de tireotoxicoză, de aceea lor li se recomandă tratament radical cu iod radioactiv sau chirurgical. Decizia aplicării radioiodoterapiei depinde de severitatea tireotoxicozei, eficacitatea răspunsului la tratamentul tireostatic, nivelul captării iodului radioactiv și de strategia endocrinologică. Tiroidectomia totală sau subtotală este frecvent preferată în tireotoxicoză și poate fi aplicată doar după obținerea statutului de eutiroidie [42]. Tiroidectomia se indică și în cazurile în care se cere un control imediat al statusului tiroidian, în caz de șoc tireotoxic sau IC severă cu aritmii grave. Intervenția chirurgicală este asociată cu o mortalitate

mică și poate fi efectuată sub anestezie locală și doar celor gravi sub anestezie generală.

În alegerea medicamentului pentru controlul frecvenței ventriculare se va lua în considerație coexistența patologiilor cardiovasculare asociate. Beta-blocantele sunt eficiente în controlul frecvenței ventriculare și sunt preparatele de elecție în lipsa insuficienței cardiace decompensate [43]. Medicamentele din această grupă la fel diminuează și simptomele mediate de beta-receptori, așa ca anxietatea și tremorul. Acest tratament poate fi efectuat cu unul dintre agenții beta-1 selectivi sau nonselectivi și trebuie să fie combinat rapid cu tireostatice de sinteză sau tratament cu iod radioactiv, care duc la restabilirea statusului de eutiroidie chimică. Dintre toate preparatele beta-blocante, propranololul are avantajul de a reduce conversia periferică a T4 în T3, totuși, acest efect este de valoare terapeutică minoră, deoarece și alte medicamente cardioselective cu timp de înjumătățire mai îndelungat din această grupă sunt la fel de eficiente. Mai frecvent sunt folosite doze mari de aceste medicamente decât cele obișnuite, din cauza clearance-ului plasmatic crescut în hipertiroidie. Pacienții necesită monitorizarea ritmului cardiac și a TA din cauza riscului de hipotensiune, de agravare a IC sau bradicardie. Beta-blocantele trebuie să fie utilizate cu precauție pacienților cu IC de gravitate medie din cauza riscului de exacerbare. Aplicarea preparatelor beta-blocante cu timp de acțiune scurt, așa ca esmololul, și monitorizarea invazivă concomitentă a TA pot fi folosite în testarea toleranței la această clasă de medicamente în IC asociată [42].

Blocantele canalelor de calciu, așa ca diltiazemul sau verapamilul, pot fi utilizate în controlul îndelungat al frecvenței cardiace la pacienții la care blocantele beta-adrenergice sunt contraindicate, însă aceste medicamente pot avea și efect inotrop negativ. Administrarea blocantelor canalelor de calciu, în special pe cale intravenoasă, trebuie să fie făcută cu precauție și doar în cazurile în care beta-blocantele sunt contraindicate, deoarece pot provoca hipotensiune severă și pot amplifica reducerea rezistenței vasculare periferice, care este deja joasă în tireotxicoză. Această terapie poate provoca o hipotensiune acută și colaps cardiovascular.

În hipertiroidia asociată cu FA pot fi utilizate și digitalicele. Digoxina trebuie să fie luată în considerație pentru controlul frecvenței cardiace la pacienții cu IC decompensată, la care beta-blocantele sau blocantele canalelor de calciu nu pot fi indicate. FA din hipertiroidie de obicei este rezistentă la digitalice, din cauza clearance-ului crescut și descreșterii sensibilității cordului la aceste medicamente, ceea ce duce la necesitatea administrării unor doze în creștere și ma-

jorează riscul toxicității și un răspuns nesatisfăcător la această medicație.

Restabilirea statutului de eutiroidie frecvent se asociază cu restabilirea de ritm sinusal. Într-un studiu efectuat pe 163 de pacienți cu tireotxicoză și FA, 62% dintre ei au revenit în RS după 8-10 săptămâni după obținerea stării de eutiroidie. După 3 luni de tratament tireostatic, doar unii au revenit spontan în RS. Într-un alt studiu, din 256 de pacienți care au fost supuși strumectomiei, 23% au avut FA în perioada preoperatorie. După intervenția chirurgicală, 47% dintre ei au revenit în RS, iar restul au devenit mai receptivi la tratamentul antiaritmie [44]. RS se restabilește mai frecvent la pacienții cu FA persistentă mai tineri de 50 de ani, decât la cei mai în vârstă [45].

Rata revenirii în RS este mai mică la vârstnici, la cei cu FA de lungă durată, cu patologii structurale ale cordului și dilatare de AS. Cardioversia electrică sau farmacologică poate fi aplicată bolnavilor la care se menține FA, în pofida revenirii în eutiroidie. Încercarea de restabilire electrică a ritmului nu trebuie întreprinsă înainte de restabilirea eutiroidiei, deoarece menținerea RS este imposibilă atât timp cât se menține hipertiroidia. În lipsa revenirii spontane a RS, trebuie încercată cardioversia electrică sau chimică, dar numai după ce pacientul revine în eutiroidie și primește tratament anticoagulant optimal. Anticoagularea trebuie continuată încă 4 săptămâni după cardioversia reușită. Antiaritmicele din clasa I (IA – quini-dina și procainamida, IC – flecainida și propafenona) sau clasa III (amiodarona, dofetilida, ibutilida) pot fi folosite în cardioversia farmacologică, iar monitorizarea electrocardiografică trebuie efectuată timp de 48-72 de ore după inițierea terapiei.

Astfel, problema FA în hiperfuncția glandei tiroide rămâne o problemă în dezbatere, deoarece:

- ponderea ei este în creștere, fiind în raport direct cu rata patologiilor tiroidiene;
- micșorează calitatea vieții și duce la dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare și tromboembolice;
- majorează mortalitatea de cauză cardiovasculară.

Bibliografie

1. Perlemuter L., Thomas J.L., *Endocrinologie*. Masson, Paris, 2003.
2. Zbranca E., *Ghid de diagnostic și tratament al bolilor endocrine*. București: Polirom, 2007.
3. Abe T., Suzuki T., Unno M., et al., *Thyroid hormone transporter: recent advances*. Trends Endocrinol Metab., 2002; 13.: 215–220.
4. Heeringa J., Hoogendoorn E.H., Van Der Deure W.M. et al., *High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study*. Arch. Intern. Med., 2008; 168(20): 2219-2224.

5. Mentzer R.M., Lasley R.D., Jessel A. et al., *Intracellular sodium hydrogen exchange inhibition and clinical myocardial protection*. Ann. Thorac. Surg. 2003; 75: S700–S708.
6. Klein I., Ojamaa K., *Thyroid hormone and the cardiovascular system*. N. Engl. J. Med., 2001; 344: 501–509.
7. *Stroke prevention in atrial fibrillation investigators 1992 Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. I. Clinical features of patients at risk*. Ann. Intern. Med., 1992; 116: 1–5.
8. Parle J.V., Maisonneuve P., Scheppard M.C. et al., *Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low*.
9. Klein I., Levey G.S., *The cardiovascular system in thyrotoxicosis*. Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner, Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 596–604.
10. Auer J., Scheibner P., Mishe T. et al., *Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation*. Am. Heart J., 2001; 142: 838–842.
11. Forfar J.C., Miller H.C., Toft A.D., *Occult thyrotoxicosis: a reversible cause of "idiopathic" atrial fibrillation*. Am. J. Cardiol., 1979; 44: 9–12.
12. Prisant L.M., Gujral J.S., Mulloy A.L., *Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension*. J. Clin. Hypertens., 2006; 8: 596–599.
13. Krahm A.D., Klein G.J., Kerr C.R. et al., *How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation?* Arch. Intern. Med., 1996; 156: 2221–2224.
14. Kahaly G.J., Nieswandt J., Mohr-Kahaly S., *Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly*. Thyroid, 1998; 8: 1165–1169.
15. Ronnov-Jensen V., Kirkegaard C., *Hyperthyroidism—a disease of old age?* Br. Med. J., 1973; 1: 41–43.
16. Agner T., Almdal T., Thorsteinsson B. et al., *A reevaluation of atrial fibrillation in thyrotoxicosis*. Dan. Med. Bull., 1984; 31: 157–159.
17. Iwasaki T., Naka M., Hiramatsu K. et al., *Echocardiographic studies on the relationship between atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with hyperthyroidism of Graves' disease*. Cardiology, 1989; 76: 10–17.
18. Mohacs A., Worum F., Lorincz I., et al. *Incidence of rhythm disorders in hyperthyrosis with special respect of old age form*. Acta Med. Hung., 1990; 47: 21–29.
19. Danzi S., Klein I., *Thyroid hormone and the cardiovascular system*. Minerva Endocrinologica, 2004; 29: 139–150.
20. Danzi S., Dubon P., Klein I., *Effect of serum T₃ on the regulation of cardiac gene expression: role of histone acetylation*. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 2005; 289: 1506–1511.
21. Paidas S., Karademir M., Kocak M. et al., *Peripheral blood findings in thyrotoxicosis*. Journal of Islamic Academy of Sciences, 1991; 4: 323–325.
22. Rush J., Danzi S., Klein I., *Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy*. The Endocrinologist, 2006; 16: 279–285.
23. Osman F., Franklyn J.A., Holder R.L. et al., *Cardiovascular symptoms and cardiac rate and rhythm abnormalities improve with treatment in patients with hyperthyroidism*. J. Am. Coll. Cardiol., 2007; 49: 71–81.
24. Marvisi M., Zambrelli P., Brianti M. et al., *Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy*. Eur. J. Intern. Med., 2006; 17: 267–271.
25. Paran Y., Nimrod A., Goldin Y. et al., *Pulmonary hypertension and predominant right heart failure in thyrotoxicosis*. Resuscitation, 2006; 69: 339–341.
26. Schmidt-Ott U.M., Ascheim D.D., *Thyroid hormone and heart failure*. Curr Heart Fail Rep., 2006; 3: 114–119.
27. Choi Y.H., Chung J.H., Bae S.W. et al., *Severe coronary artery spasm can be associated with hyperthyroidism*. Coron Artery Dis., 2005; 16: 135–139.
28. Pingitore A., Landi P., Taddei M.C. et al., *Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure*. Am. J. Med., 2005; 118: 132–136.
29. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules 2006 American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*, 2006; 12: 63–102.
30. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al, *Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management*. J. Am. Med. Assoc., 2004; 291: 228–238.
31. Singer D. E., Albers G.W., Dalen J.E. et al., *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy*. Chest, 2004; 126: 429S–456S.
32. Dorr M., Robinson D.M., Wallaschofski H. et al., *Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen*. J. Clin. Endocrinol Metab., 2006; 91: 530–534.
33. Dorr M., Wolf B., Robinson D.M. et al., *The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy*. J. Clin. Endocrinol Metab., 2005; 90: 673–677.
34. Frost L., Vestergaard P., Mosekilde L., *Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study*. Arch. Intern. Med., 2004; 164: 1675–1678.
35. Volzke H., Robinson D.M., Schminke U. et al., *Thyroid function and carotid wall thickness*. J. Clin. Endocrinol Metab., 2004; 89: 2145–2149.
36. Van Den Beld A.W., Visser T.J., Feelders R.A. et al., *Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men*. J. Clin. Endocrinol Metab., 2005; 90: 6403–6409.
37. Gussekloo J., Van Exel E., de Craen A.J. et al., *Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age*. JAMA, 2004; 292: 2591–2599.
38. Osman, F, Gammage, MD, Sheppard, MC, et al. *Clinical review 142: cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace?* J. Clin. Endocrinol Metab., 2002; 87: 963–967.
39. Hall P., Lundell G., Holm L.E., *Mortality in pa-*

tients treated for hyperthyroidism with iodine-131. *Acta Endocrinol*, 1993; 128: 230–234.

40. Batcher E.L., Tang X.C., Singh B.N. et al., *Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation*. *Am. J. Med.*, 2007; 120 (10): 880–85.

41. Cooper D.S., *Antithyroid drugs*. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 905–917.

42. Klein I., Becker D.V., Levey G.S., *Treatment of hyperthyroid disease*. *Ann. Intern. Med.*, 1994; 121: 281–288.

43. Biondi B., Palmieri, E.A., Lombardi G. et al., *Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism*. *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 2002; 87: 968–974.

44. Nakazawa H.K., Sakurai K., Hamada N. et al., *Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state*. *Am. J. Med.*, 1982; 72: 903–6.

45. Fierro N., Gonnella C., Pietropaolo L. et al., *Atrial fibrillation and hyperthyroidism: results after thyroidectomy*. *G. Chir.*, 2002; 23(11-12): 431–433.

Rezumat

Prevalența FA la pacienții cu hipertiroidie variază între 2% și 20%, în funcție de vârstă, sex și patologia cardiovasculară asociată. Hormonii tiroidieni exercită o influență puternică asupra generării impulsului electric prin creșterea vitezei depolarizării sistolice și celei diastolice, micșorarea duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare în miocardul atrial și în nodul atrio-ventricular, ceea ce formează un substrat pentru declanșarea aritmiei. FA din tireotxicoză se complică cu accident vascular cerebral ischemic în 10–15% cazuri. Necesitatea administrării tratamentului antitrombotic pacienților cu FA și hipertiroidie nu este pe deplin studiată, dar în prezent se consideră că decizia aplicării acestei terapii trebuie să fie luată în baza prezenței factorilor de risc tromboembolic. Numeroase studii au demonstrat o mortalitate crescută de aproximativ 2 ori printre pacienții cu FA și hipertiroidie, în special de cauze cardiacă și cerebrovasculară.

Summary

Atrial fibrillation occurs in 2–20% of patients with hyperthyroidism. Thyroid hormone contributes to arrhythmogenic activity by altering the electrophysiological characteristics of atrial myocytes by shortening the action potential duration, enhancing automaticity and triggered activity in the pulmonary vein cardio myocytes. Hyperthyroidism results in excess mortality from increased incidence of circulatory diseases and dysrhythmias. Incidence of cerebral embolism is more in hyperthyroid patients with atrial fibrillation. The use of anticoagulative agents to prevent thromboembolic sequelae of thyrotoxic atrial fibrillation is controversial.

Резюме

Мерцательная аритмия возникает у 2–20% пациентов с гипертиреозом. Тиреоидные гормоны способствуют возникновению аритмогенной деятельности, изменяя электрофизиологические характеристики кардиомиоцитов предсердий путем сокращения продолжительности потенциала действия, повышения автоматизма и триггерной активности в кардиомиоцитах легочной вены. Гипертиреоз приводит к превышению смертности из-за увеличения числа сосудистых патологий и аритмий. Количество церебральных тромбоэмболий у больных с гиперфункцией щитовидной железы также увеличено.

INSULINOREZISTENȚA LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ȘI INFLUENȚA AGONIȘTILOR RECEPTORILOR IMIDAZOLINICI I₁

Valeriu Revenco, dr. hab. în medicină, prof. univ., **Georgeta Mihalache**, dr. în medicină, asist. univ.; **Viorica Ochișor**, dr. în medicină, conf. univ.; **Marcel Abraș**, doctorand, USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

În țările economic dezvoltate, hipertensiunea arterială (HTA) afectează 15–37% din populația adultă și 50% din populația de peste 60 de ani [1]. În Republica Moldova, conform rezultatelor studiului CINDI, prevalența HTA la persoanele cu vârstele cuprinse între 25 și 64 de ani constituie cca 30%, însă numărul cazurilor înregistrate conform statisticii republicane este mult mai mic [3]. În România prevalența HTA la nivel național este de 40%. Astfel, patru din zece adulți suferă de HTA și mai mult de jumătate dintre ei sunt pacienți nou diagnosticați [3]. OMS estimează că în lume sunt 600 milioane de persoane cu HTA, care prezintă risc de evenimente cardiace, accidente cerebrale acute și insuficiență cardiacă [1]. Anomaliile metabolice, precum intoleranța la glucoză și dislipidemia, sunt comune pacienților cu HTA și au un rol important în patogeneza și complicațiile HTA. Insulinorezistența (IR) este cheia de legătură dintre HTA și dereglările metabolice asociate acesteia. Aproximativ 50% de hipertensivi sunt insulinorezistenți [4].

Tratamentul pacienților cu HTA și IR prezintă unele dificultăți, deoarece trebuie axat nu numai pe elementul antihipertensiv, ci și pe cel insulinorezistent. Ca preparate antihipertensive sunt utilizați și agoniștii receptorilor imidazolinici I₁. Preparatele din această grupă, fiind simpatolitice de generația a III-a,